

***Ковтун О.П.², Мещанинов В.Н.^{1,2}, Цывьян П.Б.^{2,3},
Щербаков Д.Л.^{1,2}, Гарилов И.В.^{1,2}***

ОНТОГЕНЕЗ-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДРАЙВЕРЫ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

¹ ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский
университет, г. Екатеринбург,
Российская Федерация

³ ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава РФ, г. Екатеринбург,
Российская Федерация

Резюме. Процесс старения и связанные с ним функциональные расстройства фактически начинаются во внутриутробном периоде и представляют фактор риска возраст-лимитирующей патологии, включающей рак, диабет, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания. Результаты комплекса современных исследований позволяют выделить три основные группы явлений, состоящих из ведущих драйверов старения, скорость развития которых контролируется факторами генетического и эпигенетического характера. К первой группе отнесены первичные повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и нарушения её трансляции. Вторую группу составили феномены, связанные с ответом на клеточные повреждения. В третью группу отнесли фенотипические проявления старения, являющиеся следствием нарушения клеточного гомеостаза и ответственные за снижение функций организма. Диагностика и коррекция процесса старения должны начинаться с перинатального периода в виде своевременного обнаружения внутриутробных программ, приводящих к раннему дебюту возраст-зависимых патологий. Ранняя генетическая и эпигенетическая диагностика, изменения стиля жизни и диеты, физическая активность и соответствующее медикаментозное лечение могут замедлить наступление заболеваний и приблизить скорость старения к физиологической. Наличие общих для старения и возраст-зависимых заболеваний драйверов, механизмов и фенотипических проявлений должно приниматься во внимание при разработке лечебных схем и рекомендаций специалистами геронтологического профиля разных медицинских и биологических специальностей.

Ключевые слова: физиологическое и патологическое старение, драйверы старения, онтогенез

Традиционно исследования процесса старения сфокусированы на долгожителях, людях пожилого и среднего возраста [4, 11, 12, 15]. Одним из достижений современной геронтологии и гериатрии является признание многими исследователями момента запуска процесса старения в зрелом (среднем) возрасте организма [34, 54, 77, 87], при этом авторами не дается оценка значимости этих явлений для геронтогенеза в целом. Предположения же о возможности запуска процесса старения в молодом, детском и даже внутриутробном периоде — скорее исключение, чем правило [5, 36, 105]. Наряду с этим, показан феномен разного по времени дебюта в онтогенезе возраст-зависимых изменений в органах, системах и клетках на фоне соматической патологии, ускоряющей старение [10, 61, 103].

Методически правильным представляется подход, состоящий в подразделении процесса старения на физиологическое (когда организм не имеет сопутствующих ему заболеваний) и патологическое (ускоренное) — в условиях сопутствующих заболеваний [12, 34, 64, 77, 78]. Возраст-ассоциированные болезни могут проявлять себя многими общими со старением патогенетическими механизмами и симптомами, обозначенными термином — гериатрический синдром [66]. При этом, одно из отличий между старением и этими заболеваниями состоит в различной скорости нарушения клеточных механизмов или, точнее, — разной скорости реализации гериатрических синдромов, которая в случае патологии может существенно превышать наблюдающуюся при естественном старении [52]. Старение и гериатрические синдромы могут представлять собой близкие процессы, имеющие различные скорости и временные траектории, зависящие как от генетики, так и от эпигенетических изменений, опосредованных влиянием окружающей среды.

Вопрос о том является ли старение естественным процессом, или по сути своей есть болезнь, давно интересует научное медицинское сообщество и остается дискуссионным по настоящее время [3, 4, 11, 12, 15]. Старение, с одной стороны, выступает как естественный феномен, с другой — является важной составляющей большинства соматических заболеваний, ограничивающих продолжительность жизни [42]. В экспериментах на животных продемонстрировано, что воздействия, увеличивающие продолжительность их жизни, одновременно предупреждают развитие ряда хронических заболеваний [37]. Современные исследования показывают существование ряда заболеваний, демонстрирующих ряд общих с процессом старения молекулярных механизмов [1, 13, 34]. Наиболее значимые из списка этой патологии — рак, нейродегенеративные заболевания и диабет.

Целью настоящего обзора явилось стремление показать взаимосвязь причин, механизмов и проявлений процесса физиологического и ускоренного возраст-ассоциированными заболеваниями старения в онтогенезе организма как основу для ранней диагностики старения и разработки корригиру-

ющих мероприятий.

Для старения и (неинфекционных) заболеваний могут существовать общие механизмы [1, 64, 77]. Обсуждение процесса старения различными международными коллективами экспертов позволили выделить несколько основных явлений, характерных для любой патологии и ускоренного (патологического) старения, которые можно объединить в три основные группы: причины, механизмы и фенотипические проявления [2, 14, 64, 77, 78].

К первой группе можно отнести первичные, драйверные, негативные повреждения ДНК и нарушения её трансляции: нестабильность генома, включая хромосомные анеуплоидии и мутации митохондриальной ДНК; эпигенетическая модификация; внутриутробное программирование, укорочение теломер и нарушение протеостаза (накопление «мусорных» белков). Ко второй группе относятся близкие к патогенетическим механизмам старения, связанные с ответом на повреждения: сенесценция, которая в норме характеризуется как механизм защиты от опухолевой трансформации, но её антагонистическая активация служит фактором, ускоряющим старение; митохондриальная дисфункция; воспаление — «инфламэйнджинг»; нарушение трофики. В третью группу входят фенотипические проявления старения, являющиеся следствием нарушения клеточного гомеостаза и ответственные за снижение функций организма (симптоматика): истощение пула стволовых клеток; нарушение межклеточной коммуникации.

Наличие причины старения в виде повреждений ДНК (этиология), механизмов старения, связанных с ответом на повреждения (патогенез) и фенотипических проявлений старения (симптоматика) позволяют рассматривать старение как генетически обусловленное заболевание (рисунок 1). Это создает предпосылки к наиболее эффективной диагностике и коррекции старения в направлении ликвидации генетической нестабильности, «обнуления» эпигенетических маркеров, удлинения теломер, пренатальной коррекции внутриутробного программирования и элиминации «мусорных» белков.

Драйверы старения

Нестабильность генома. Одной из универсальных характеристик процесса старения является накопление на протяжении жизни генетических повреждений [111]. Морфологическая целостность и стабильность ДНК постоянно находятся под негативным влиянием как со стороны окружающей среды (радиоактивное облучение, химические вещества), так и со стороны внутренних факторов, таких как ошибки репликации ДНК, реакции спонтанного гидролиза и действие активных соединений кислорода [77].

Генетические нарушения, возникающие в результате таких повреждений, включают точечные мутации, транслокации, укорочение и удлинение хромосом, укорочение теломеров и повреждение генов, вызванное внедрением вирусов [11, 34]. Помимо непосредственных альтераций ДНК, к нестабильно-

сти генома и преждевременному старению могут приводить также дефекты строения ядра клетки [44].

Установлено, что никотинамидадениндинуклеотид восстановленный (NADH) играет важную роль в восстановлении повреждений ДНК, регулируя взаимодействия между белками, отвечающим за репарацию [23]. В исследовании было показано, что лечение мышей предшественником NADH никотинамидмононуклеотидом (nicotinamide mononucleotide — NMN), снижает генетическую нестабильность, повышая потенциал репарации повреждений ДНК, вызванных старением или ионизирующим облучением. В настоящее время прошли доклинические исследования возможности применения NMN в качестве геропротектора, снижающего генетическую нестабильность и готовится первая фаза клинических исследований [23, 102].

Эпигенетические воздействия являются дополнительным источником генных изменений. Ими могут быть метилирование ДНК, ацетилирование и метилирование гистонов, а также других ассоциированных с хроматином белков, способствующих процессу старения [41]. Со старением также связаны и другие формы повреждений ДНК: анеуплоидии и вариации числа копий генов [44]. Все эти виды изменений ДНК могут влиять на основные гены и транскрипционные пути, что приводит к появлению функционально скомпрометированных клеток, которые могут подвергаться опасности гомеостаз, если вовремя не удаляются с помощью апоптоза [41].

Прерывистая экспрессия генов, связанных с эмбриональным состоянием, может обнулить эпигенетические изменения, обратив старение на клеточном уровне [88]. Это гены, называемые мастер-генами, отвечают за синтез факторов Яманака OSKM — OCT4, SOX2, KLF4, c-MYC, относящихся к факторам транскрипции. Гиперэкспрессия мастер-генов индуцирует переход соматических клеток в плюрипотентные стволовые клетки [90]. Было показано *in vitro*, что при периодической непродолжительной экспрессии генов факторов Яманака происходит неполное перепрограммирование соматических клеток. В результате клетки не превращаются в плюрипотентные стволовые, но при этом в них полностью обнуляются эпигенетические маркеры и сбрасываются «эпигенетические часы», что делает их по морфо-функциональным признакам моложе [25, 88]. В настоящее время проводятся доклинические исследования возможности применения метода частичной прерывистой активации факторов Яманака в эксперименте на животных *in vivo* [25]. В другом исследовании *in vitro* на культурах клеток фибробластов, взятых у людей среднего и пожилого возрастов, получены аналогичные результаты, свидетельствующие о «эпигенетическом откате» генома (омоложении) клеток с помощью смеси из матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), транслирующих факторы OCT4, SOX2, KLF4, c-MYC, LIN28 и NANOG (OSKMLN) [30, 100]. Технология временной экспрессии факторов Яманаки (OSKMLN) с помощью комбинации мРНК получила название «эпигенетическое репро-

граммирование старения» и может рассматриваться как перспективный потенциальный метод борьбы со старением и возраст ассоциированными заболеваниями [30].

Внутриутробное программирование заболеваний. В конце прошлого века была продемонстрирована связь низкого веса при рождении младенца с вероятностью развития в последующей жизни таких заболеваний как артериальная гипертензия, атеросклероз, диабет второго типа, остеопороз. Эти наблюдения легли в основу теории внутриутробного программирования заболеваний, предполагающей участие эпигенетических механизмов в формировании патологии в последующей жизни [5, 108, 109]. Суть этой теории состоит в том, что ограничение питания и роста в ходе внутриутробного развития воздействует на экспрессию генов плода таким образом, что меняет структуру и функцию некоторых органов (сердца, сосудов, печени, почек, нейро-эндокринной системы) и увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний после рождения. В период внутриутробного развития эти изменения являются адаптационными и обеспечивают выживание плода в условиях уменьшения питания, однако после рождения (когда приток энергетических субстратов значительно увеличивается) эти же механизмы программируют развитие метаболического синдрома, гипертензии и коронарных заболеваний [36].

Наиболее частой причиной низкого веса при рождении является плацентарная недостаточность, в основе которой лежат процессы нарушения плацентации, взаимодействия трофобласта и спиральных артерий матки, приводящие к дефекту их ремоделирования [108]. Показано, что при развитии этого сложного комплекса механизмов, реализующегося в клинику преэклампсии, в плаценте возникают зоны ишемии, являющиеся источником проникновения в кровоток плода элементов воспаления (интерлейкины 6 и 8, С-реактивный белок), антиангиогенных ростовых факторов (эндоглин) [105]. Гипоксия плода приводит к усиленному синтезу адрено-кортикотропного гормона и активации в его почках ренин-ангиотензиновой системы, что способствует раннему развитию артериальной гипертензии [59, 109].

Хроническая внутриутробная гипоксия уменьшает пул стволовых клеток в скелетных мышцах [103]. Гипоксия меняет диастолические свойства миокарда, способна вызывать ремоделирование камер сердца, увеличивает жесткость сосудистой стенки [92].

В настоящее время показано, что эпигенетические воздействия на процессы экспрессии генов играют ведущую роль в механизмах влияния условий внутриутробного развития на вероятность возникновения соматических заболеваний в последующей жизни [70]. Доказано, что эти влияния реализуются через процессы гиперметилирования определенных локусов ДНК генов, ответственных за функцию эндотелиальных и других клеток. К числу таких генов относятся ARID1B, ANK3, CDKN2B, CACNA1G и другие [72].

Метилированные участки ДНК, служащие своеобразными маркерами эпигенетической модификации, идентифицированы в плацентарной ткани и клетках пуповинной крови детей от матерей с преэклампсией [62].

Оценивая процессы внутриутробного программирования, можно сделать вывод о том, что нарушения питания в ходе внутриутробного развития не только увеличивают вероятность развития соматической патологии в последующей жизни, но и сдвигают момент их клинического проявления на более ранний возраст — то есть ускоряют процессы старения. Этот вывод подтверждается тем, что в основе программирования лежит ряд общих со старением базовых механизмов (нестабильность генома и эпигенетические воздействия, истощение пула стволовых клеток, воспаление).

Укорочение теломер. Накопление повреждений ДНК со временем все более воздействует на геном и участки хромосом — теломеры, которые с возрастом особенно подвержены негативному влиянию. Большинство соматических клеток млекопитающих не экспрессируют теломеразу, что ведет к постепенно нарастающей потере последовательностей на концах хромосом, защищающих теломеры [81]. Укорочение теломер объясняет ограниченную пролиферативную способность некоторых типов культур клеток, выращиваемых *in vitro*, которая известна как феномен репликативного старения или предел Хейфлика [75]. Из-за ограниченной репарации ДНК повреждения в больших количествах накапливаются в теломерах и индуцируют старение и/или апоптоз [75, 83].

Результаты редактирования коротких теломер у животных *in vivo* с целью увеличения продолжительности жизни были опубликованы в 2012 году группой исследователей под руководством Марии Бласко (Испанский национальный исследовательский центр, CNIO) — международным экспертом в области системы теломера-теломеразы [31, 39]. Было показано, что у мышей с фиброзом легких, подвергнутых лечению вирусом AAV9-Tert (аденоассоциированный вирус с геном теломеразы), наблюдалось улучшение функции легких и снижение воспаления, а спустя 8 недель после начала лечения — исчезновение фиброза и увеличение продолжительности жизни [38]. В настоящее время все доклинические испытания применения вируса AAV9-Tert для увеличения длины теломер завершены, исследователи переходят к первой стадии клинических испытаний и находятся на этапе одобрения исследования агентством Food and Drug Administration (FDA) [31].

Нарушение протеостаза. Старение и некоторые проявляющиеся с возрастом заболевания тесно связаны с нарушением белкового гомеостаза или протеостаза [77]. Протеостаз включает механизмы стабилизации правильно уложенных белков, наиболее известны из них — система белков теплового шока, а также механизмы деградации белков протеосомами или лизосомами [63]. Кроме того, постоянная экспрессия несложных, сложных неправильно или агрегированных протеинов вносит вклад в перегрузку клеток

белковым «мусором» и способствует развитию некоторых возрастных патологий, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона [43]. Существует две группы «мусорных» белков, образующих агрегаты, ассоциированные с заболеваниями человека. Первая группа отвечает за развитие нейродегенеративных заболеваний: болезнь Альцгеймера (накопление β -амилоида, TAU-белка и частично α -синуклеина), болезнь Паркинсона (накопление α -синуклеина и частично β -амилоида, TAU-белка). Вторая группа белков отвечает за развитие амилоидоза, связанного с накоплением в органах агрегатов легких цепей антител и транстиретина [77].

Разработана и запатентована новая технология (General Amyloid Interaction Motif — GAIM), которая одновременно нацелена на выявление нескольких разновидностей «мусорных» белков [50, 68]. В большинстве агрегатов «мусорных» белков была обнаружена структура «складка амилоидного белка» (amyloid protein fold), которая представляет уникальную цель таргетного корригирующего воздействия на эти белковые агрегаты и является основой для технологии GAIM [27, 28]. В настоящее время завершилась первая фаза клинических испытаний препаратов под кодом NPT088 и NPT189 для лечения болезни Альцгеймера, Паркинсона и амилоидоза органов, созданных на основе слияния таргетных переносчиков к агрегатам «мусорных» белков (полученных на основе технологии GAIM) и иммуноглобулинов человека.

Механизмы старения, связанные с ответом на повреждение

Клеточная сенесценция. По мере старения организма и накопления необратимых повреждений ДНК, вызывающих генетическую нестабильность, часть клеток элиминируется по апоптозному механизму, а другая часть, минуя апоптоз, переходит в состояние, известное как сенесценция. При этом клетки перестают делиться и изменяют свой фенотип на тип с увеличенной продукцией провоспалительных факторов [71]. Сенесцентные клетки составляют небольшое количество клеток в организме, но они секретируют провоспалительные цитокины, хемокины и протеазы внеклеточного матрикса, которые вместе образуют секреторный фенотип ассоциированный со старением (senescence-associated secretory phenotype — SASP), вносящий вклад в прогрессирование старения [53] и рака [46]. С увеличением возраста в организме снижается контроль иммунной системы над количеством сенесцентных клеток, что приводит к уменьшению регенераторного потенциала тканей, увеличению хронического воспаления, развития рака и возраст-ассоциированных заболеваний [71]. Уровень сенесцентных клеток в тканях косвенно определяют по повреждениям ДНК и по ассоциированной со старением β -галактозидазе [55].

Ведется активный поиск препаратов — сенолитиков, таргетно уменьшающих количество сенесцентных клеток в организме. Завершена первая ста-

дия клинических испытаний эффективности использования сочетания препаратов кверцетина и дазатиниба с понижением клиренса сенесцентных клеток в лечении идиопатического легочного фиброза [24, 69]. В доклинических исследованиях эта комбинация улучшила сердечно-сосудистую функцию старых мышей, увеличила продолжительность жизни мышей с ускоренным старением и выживаемость облученных мышей [24, 67, 84].

Другой сенолитик — физетин, природный флавоноид, растительный пигмент, содержащийся во фруктах и овощах. В доклинических исследованиях на животных была продемонстрирована эффективность физетина в замедлении темпов старения и уменьшении риска развития возраст-ассоциированных заболеваний [17, 47, 104]. Основной механизм действия этого сенолитика сводится к снижению хронического воспаления за счет уменьшения количества провоспалительной секреции сенесцентных клеток [104]. Закончена первая стадия клинических испытаний физетина с доказательством его эффективности как сенолитика [115] и часть второй фазы клинических испытаний.

Митохондриальная дисфункция

Популярная митохондриальная свободнорадикальная теория старения предполагала, что с возрастом развивается прогрессивное нарушение функции митохондрий, снижение эффективности дыхательной цепи и, как следствие, увеличивается утечка электронов и снижается генерация аденозинтрифосфата (АТФ). Несмотря на существование большого количества фактов, подтверждающих роль свободных радикалов и соединений кислорода в старении, в последнее время появились данные, свидетельствующие и о важной роли оксидативного стресса, именно в запуске адаптивных процессов пролиферации и выживания клеток, подвергнутых действиям повреждающих факторов [101]. По-видимому, на определенном этапе развития оксидативный стресс может активировать адаптивно-компенсаторные процессы. Однако, начиная с определенного момента, продукция активных соединений кислорода перестает выполнять гомеостатические функции и усугубляет внутриклеточные повреждения, связанные с возрастом [61]. Дополнительным аргументом в пользу участия митохондрий в процессах старения является факт отсутствия защитных гистонов в митохондриальной ДНК и низкая эффективность её репарации по сравнению с ядерной ДНК [73].

В доклинических экспериментах была продемонстрирована эффективность препарата под кодом J147 (модифицированный вариант вещества, найденного в специи куркумин) при лечении болезни Альцгеймера и замедлении старения, ассоциированного с митохондриальной дисфункцией. Было определено, что мишенью для J147 является белковая субъединица АТФ-Ф5А, входящая в состав комплекса АТФ-синтазы. Нокаут субъединицы АТФ-Ф5А веществом J147 через ряд опосредованных механизмов уменьшал ми-

тохондриальную дисфункцию, увеличивал синтез АТФ, останавливал развитие болезни Альцгеймера и замедлял темпы старения животных [57, 95]. В феврале 2019 была инициирована первая фаза клинического исследования влияния J147 на людей в форме рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования для оценки свойств и профиля безопасности [18].

Исследовательским фондом SENS (Strategies for Engineered Negligible Senescence), что значит «Стратегии для Инженерного Уменьшения Старения») осуществлена терапия митохондриальной дисфункции путем переноса генов из митохондриальной ДНК, имеющей высокую степень мутагенеза и низкую эффективность репарации, в ядерный геном клетки, лишенный этих недостатков [26].

В эксперименте *in vitro* была использована культура клеток человека с точечной мутацией митохондриального генома в области перекрытия генов, кодирующих субъединицы АТФ6 и АТФ8, что сопровождалось отсутствием синтеза АТФ. Исследователи сумели импортировать нормальные гены в ядерный геном стабильно экспрессирующие субъединицы АТФ6 и АТФ8, с последующим полным восстановлением в митохондриях активности АТФ-синтазы (комплекс-V дыхательной цепи), синтеза АТФ, потребления кислорода и функционирования гликолитического метаболизма [89]. Успех эксперимента показал, что данная инновационная генно-инженерная технология создаст серьезные перспективы по защите митохондриального генома от мутационных повреждений, снизит уровень митохондриальной дисфункции и, возможно, приведет к эффективному замедлению темпов старения.

Воспаление

Важным событием в организме при старении является так называемый «инфламмэйджинг», то есть наличие вялотекущего провоспалительного фенотипа. Теория этого процесса, объединяющего термины «воспаление» (inflammation) и «старение» (aging), предполагает, что для старения характерно хроническое субклиническое воспаление [51]. Причинами его может быть стимуляция иммунной системы хроническими инфекциями, аутоиммунизация остатками собственных клеток, подвергнутых апоптозу при нарушении процесса аутофагии, а также кишечная микрофлора [54]. Известно, что воспаление также вовлечено в патогенез атеросклероза, ожирения, диабета второго типа — патологических состояний, сопутствующих и усугубляющих старение [54].

Логично предположить, что коррекция воспаления в организме должна иметь антивозрастную направленность. Отмечаются факты влияния ибупрофена, нестероидного противовоспалительного лекарственного препарата на уменьшение проявлений различных возраст-ассоциированных нарушений систем организма [56, 80, 97, 112]. Использование ибупрофена уве-

личивало в эксперименте продолжительность жизни у разных видов организмов: *Saccharomyces cerevisiae* (дрожжи), *Caenorhabditis elegans* (намотода) и *Drosophila melanogaster* (дрозофила). Длительное применение ибупрофена снизило риск развития болезней Альцгеймера [112] и Паркинсона [56] более чем на 30%. Лечение ибупрофеном синаптического и когнитивного дефицита у старых мышей подавляло активацию астроцитов, восстанавливало синаптическую пластичность и функцию памяти [97]. Ибупрофен через активацию экспрессии субъединиц рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) улучшал когнитивные функции у старых мышей [80]. Ибупрофен является одним из самых безопасных препаратов и входит в список основных лекарственных средств (15 место) Всемирной организации здравоохранения [22]. Это в комплексе позволяет рассматривать ибупрофен как эффективный и безопасный потенциальный геропротектор.

Нарушение трофики

В контроле над метаболизмом питательных веществ участвуют четыре ключевых белка: инсулиноподобный фактор роста — IGF-1, мишень рапамицина у млекопитающих — mTOR, NAD⁺ зависимые гистондеацетилазы — сиртуины, 5'АМФ-зависимая протеинкиназа — AMPK. Ингибирование IGF-1 и mTOR, участвующих в анаболизме тканей при избытке питательных веществ, и активация сиртуинов и AMPK, участвующих в катаболизме тканей при дефиците питательных веществ, способствуют замедлению старения и увеличению продолжительности жизни [77].

IGF-1 ингибирует секрецию гормона роста, связываясь со специальным рецептором на поверхности клетки [85]. IGF-1 подобно инсулину, участвует в метаболизме глюкозы и является частью пути «инсулин и инсулиноподобный фактор роста» (insulin and insulin-like growth factor — IIS) [77]. Ослабление пути IGF-1/IIS увеличивает продолжительность жизни у нескольких групп модельных организмов [85]. Например, мыши долгоживущей линии с нокаутом гена, экспрессирующего фосфоинозитид-3-киназа (phosphoinositide 3-kinases — PI3K), имеют более высокую продолжительность жизни благодаря ослабленному пути IIS [60]. Одним из перспективных терапевтических средств в ослаблении пути IGF-1 является циркулирующий белок гормональной природы Klotho, который связываясь с клеточным рецептором подавляет внутриклеточные сигналы инсулина и IGF1. Было показано, что трансгенные мыши hAPP с повышенной продукцией Klotho в организме, имели большую продолжительность жизни и лучшие когнитивные показатели [49]. Внутривенное введение Klotho мышам в эксперименте также замедляло старение и улучшало когнитивные функции подобно трансгенным мышам hAPP [48].

Мишень рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin — mTOR) состоит из двух изоформ mTORC1 и mTORC2. Благодаря ки-

назной активности, при избытке питательных веществ (аминокислот), mTOR стимулирует синтез белка, оказывая влияние на рост и выживаемость клеток [77]. В исследованиях на лабораторных животных показано влияние активности mTOR-киназы на темп старения. При активации mTOR пути продолжительность жизни уменьшалась, и наоборот при ингибировании — увеличивалась [113]. В 2018 году была доказана эффективность препарата, состоящего из комбинации двух аналогов рапамицина, ингибирующих mTORC1 (соединение под кодом RTB101 и эверолимус), при лечении более 900 пациентов пожилого и старческого возраста с клиническими симптомами инфекции дыхательных путей [16, 79]. Во втором квартале 2019 года с согласия FDA (США) была запущена третья фаза крупномасштабных клинических исследований на людях комбинации RTB101 и эверолимус [16]. Компания «ResTORbio», курирующая эти исследования, лицензировала всемирные права на методику ингибирования TORC1 с использованием RTB101 отдельно или в сочетании с эверолимусом или другими ингибиторами mTOR от «Novartis International Pharmaceutical Ltd» [29].

Сиртуины представляют собой семейство белков, которые действуют, как NAD⁺ зависимые гистондеацетилазы. Сиртуины удаляют ацетильные группы у остатков лизина гистоновых белков, уменьшая поверхностный отрицательный заряд, что способствует большей конденсации ДНК и снижению экспрессии генов [110]. Активность сиртуинов связана с темпом старения. Известно, что наиболее эффективным является SIRT6. У мышей, дефицитных по этому белку, была продемонстрирована низкая продолжительность жизни, и наоборот, при активации SIRT6 наблюдалось замедление темпов старения [93, 98].

При дефиците питательных веществ в клетках увеличивается количество АДФ и АМФ, что сопровождается активацией 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) с переходом клеток в энергосберегающее состояние. Механизм действия АМПК сводится к фосфорилированию остатков серина и треонина в белках, контролирующих обмен веществ, происходит блокирование глюконеогенеза и синтеза жирных кислот с активацией β -окисления [65]. Активация АМПК подобно сиртуинам способствует замедлению темпов старения [86]. Самым известным и эффективным лекарственным средством, оказывающим активирующее влияние на АМПК, является антидиабетический препарат метформин [106]. Показана его способность увеличивать у млекопитающих (включая человека) продолжительность жизни, снижать риски возникновения онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, улучшать когнитивные показатели [37, 64, 77].

Фенотипические проявления старения**Истощение пула стволовых клеток**

Снижение регенеративного потенциала тканей является одной из наиболее очевидных характеристик старения: с возрастом тормозится гемопоэз, что приводит к иммуностарению — то есть уменьшению продукции адаптивных иммунных клеток [32, 33, 87]. Подобная функциональная потеря стволовых клеток с возрастом обнаружена практически во всех органах [8, 45]. Исследования, проведенные на старых мышах, позволили продемонстрировать снижение эффективности клеточного цикла гемопоэтических стволовых клеток. Так, старые клетки претерпевали меньшее количество клеточных делений, чем молодые [99]. Истощение пула стволовых клеток происходит в результате различных ассоциированных с возрастом повреждений и является важным признаком проявления старения тканей и организма [2, 6, 7].

В 2017 году была инициирована вторая фаза клинического исследования по применению аллогенных человеческих мезенхимальных стволовых клеток для лечения саркопении. Это рандомизированное двойное слепое исследование на 30 пациентах возраста 75 и более лет у которых проявлялась старческая астения с доминирующей саркопенией. Первой группе пациентов внутривенно вводили 100 миллионов аллогенных человеческих мезенхимальных стволовых клеток (аллоМСК), второй — 200 миллионов аллоМСК, третьей группе вводили плацебо. В исследуемых группах с внутривенным введением аллоМСК наблюдалось улучшение показателей физической активности и уменьшение количества воспалительных маркеров, особенно в группе с дозировкой 100 миллионов аллоМСК [58, 107].

Успешно завершилось нерандомизированное открытое клиническое исследование на людях (фаза 1/2a) по определению безопасности метода трансплантации аутологичных костномозговых мезенхимальных стволовых клеток (кММСК) в лечении поздней стадии остеоартрита коленного сустава Келлгрена-Лоуренса [19]. Пациенты в возрасте 45–60 лет (12 человек) получали однократную внутрисуставную инъекцию 1, 10 или 50 миллионов кММСК. Спустя 12 месяцев после инъекции у пациентов наблюдалось снижение количества воспалительных биомаркеров, уменьшение боли и улучшение функциональности суставов, особенно в группе с дозировкой 50 миллионов кММСК [40].

Нарушение межклеточной коммуникации

Опосредованно через медиаторы, единые для нервной, эндокринной и иммунной систем, межклеточная коммуникация оказывает влияние на общий фенотип старения с проявлением возраст-ассоциированных заболеваний [10, 77, 96]. Изменение нейроиммуноэндокринного сигналинга при старении может изменять состав межклеточного пространства, усиливая воспа-

лительные реакции, снижая эффективность иммунного надзора и провоцируя ускорение темпов старения [10, 46, 53, 60, 71, 85]. С увеличением возраста в микроокружении стволовых клеток появляются сенесцентные клетки, которые через воспалительный иммуносупрессивный сигналинг и активные формы кислорода могут способствовать элиминации стволовых клеток с проявлением фенотипа, характерного для старения [82].

Исследование препарата под кодом SRK-015 (антитело), специфически ингибирующего активацию миостатина — белка, подавляющего рост и дифференцировку мышечной ткани показало, что при старении, в связи с нарушением межклеточной коммуникации, активность миостатина увеличивается, создавая предпосылку к дистрофии мышечной ткани и проявления астении в виде саркопении [20]. Поэтому применение антитела SRK-015 потенциально подходит для борьбы с саркопенией, возрастной потерей мышечной массы и силы, с которой сталкиваются многие пожилые люди, что приводит к слабости и повышенному риску падений и травм. В 2018 году было успешно завершено доклиническое исследование применения на мышцах антитела SRK-015, с доказательством эффективности блокирования внеклеточной активации миостатина, как стратегии лечения мышечной дистрофии [76, 94]. В настоящее время проводится фаза 1a клинических исследований по безопасности применения антитела SRK-015, как блокатора миостатина [21].

Высокий уровень белка TGF- β 1, циркулирующего в крови, нарушает способность стволовых клеток восстанавливать ткани. Было продемонстрировано, что высокий уровень TGF- β 1 в крови молодых мышей способен ускорять старение, тогда как уменьшение уровня TGF- β 1 у старых мышей делало их функционально моложе [74, 114]. В настоящее время работа ученых сосредоточена на создании методики фильтрации крови пожилых и старых пациентов (один раз в течение 2-3 месяцев) с целью снижения уровня TGF- β 1, используя технику, основанную на аферезе. Готовится первая фаза клинических испытаний [91].

Заключение

Опираясь на информацию, полученную при изучении феномена «внутриутробного программирования», можно сделать вывод, что процесс старения и формирование его траектории начинается даже не с момента рождения человека, а во внутриутробном периоде. В этом смысле геронтология должна учитывать перинатальный период онтогенеза. Диагностика, а в последующем и коррекция процесса старения, должны начинаться с перинатального периода обнаружения внутриутробных программ, приводящих к раннему дебюту возраст-зависимых патологий.

Диагностируя внутриутробно и в детском возрасте генетические и эпигенетические причины заболевания, патологические процессы и состояния, ассоциированные со старением, можно будет подготовиться к их фенотипи-

ческому (субклиническому, клиническому) дебюту и изменить условия жизни индивидуума посредством коррекции «стиля жизни», питания, двигательной активности или лекарственных воздействий, тем самым уменьшив вероятность развития или отдалив дебют упомянутых выше болезней, а значит избежать развитие процесса старения по ускоренному, патологическому сценарию, приблизив его к физиологическому.

Для коррекции процесса старения необходима его как можно более ранняя, в идеале начиная с внутриутробной, диагностика и как можно более ранняя коррекция с использованием новых технологий. Для их создания следует опираться помимо уже известных схем коррекции, и на описанные драйверы, механизмы и фенотипические проявления геронтогенеза (рисунок 1).

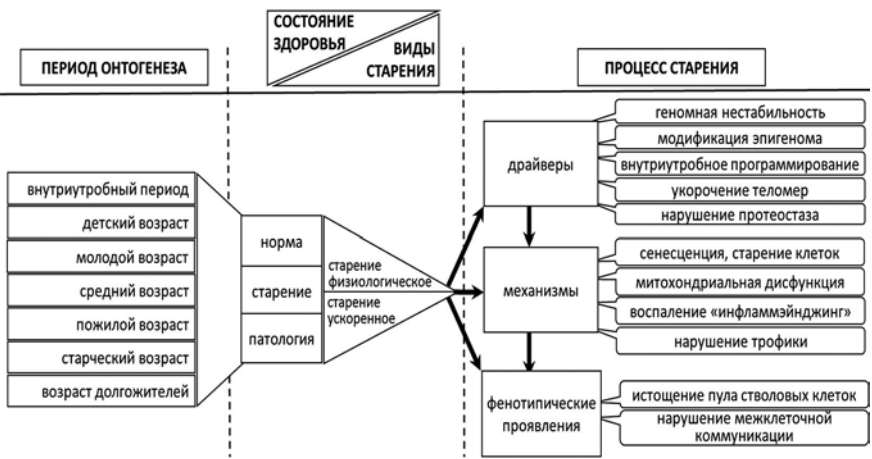


Рисунок 1. Нозологический подход к старению в онтогенезе организма

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н. Оценка темпа старения животных и человека с использованием биохимических, гематологических и функциональных показателей // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2017. № 3. С. 70-75.

2. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н., Щербаков Д.Л., Лукаш В.А. и др. Скрининг функциональных, биохимических и клеточно-гематологических показателей организма как маркеров процесса старения человека // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2018. Т. 15. № 5. С. 691-703.

3. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Является ли старение болезнью? Точка зрения биодемографов // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 6. С. 841-842.

4. Голубев А.Г. Является ли старение болезнью? Точка зрения биogerонтолога: старость ≠ болезнь // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 6. С.845-847.

5. Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Эпигенетические механизмы внутриутробного программирования заболеваний детей и взрослых // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. Т. 54. № 2. С. 72-76.

6. Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Ястребов А.П. Активация регенерации красной и белой пульпы селезенки после проведения сочетанной трансплантации ММСК и ГСК в условиях воздействия ионизирующего излучения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017. Т. 61. № 2. С. 22-27.

7. Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Ястребов А.П. Влияние экстремальных факторов на хоуминг мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015. Т. 59. № 4. С. 82-86.

8. Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Ястребов А.П. Экспериментальные исследования влияния сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и гемопоэтических стволовых клеток на регенерацию эпителия кишечника в условиях воздействия экстремальных факторов // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. № 3. С. 433-436.

9. Мещанинов В.Н., Ткаченко Е.Л., Гаврилов И.В., Щербаков Д.Л. и др. Медицинские диагностические и лечебные клеточно-метаболические технологии в превентивной геронтологии и гериатрии - итоги работы за 10 лет // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2016. Т. 59. № 4. С. 76-86.

10. Мещанинов В.Н., Щербаков Д.Л., Лукаш В.А. Метаболизм клеточных структур при старении и стрессе. Монография // Екатеринбург, 2017.

11. Москалев А.А. Является ли старение болезнью? Точка зрения генетика // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 6. С. 843-844.

12. Мякотных В.С. Является ли старение болезнью? Точка зрения гериатра // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 6. С. 848-850.

13. Мякотных В.С., Торгашов М.Н., Егорин К.В., Мещанинов В.Н. и др. Сравнительный анализ разных методов геропротекции // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. № 4. С. 594-601.

14. Мякотных В.С., Торгашов М.Н., Егорин К.В., Мещанинов В.Н. и др. Сравнительный анализ разных методов геропротекции // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. № 4. С. 594-601.

15. Новоселов В.М. Является ли старение болезнью? // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 6. С. 836-840.

16. Объявление компании «resTORbio» об окончании фазы 2 и начале фазы 3 клинического исследования комбинации препаратов RTB101 и эверолимуса, ингибитора mTORC1, от 18 марта 2019 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://ir.restorbio.com/node/6926/pdf>

17. Сайт азы данных клинических исследований «ClinicalTrials.gov», исследование №NCT03430037 от 6 февраля 2018, на тему: «Alleviation by Fisetin

of Frailty, Inflammation, and Related Measures in Older Women (AFFIRM)) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03430037?cond=fisetin&cntry=US&rank=2>

18. Сайт базы данных клинических исследований «ClinicalTrials.gov», исследование №NCT03838185 от 22 января 2019, на тему: «Study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of single ascending oral doses of J147» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03838185>

19. Сайт базы данных клинических исследований «ClinicalTrials.gov», исследование №NCT02351011 с февраля 2015, на тему: «Human autologous MSCs for the treatment of mid to late stage knee OA» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02351011>

20. Сайт биофармацевтической компании «Scholar Rock», раздел исследования «SRK-015 for Spinal Muscular Atrophy (SMA)» [Электронный ресурс] режим доступа: <https://scholarrock.com/pipeline/srk-015-for-sma/intro/>

21. Сайт биофармацевтической компании «Scholar Rock», раздел проводимых клинических исследований [Электронный ресурс] режим доступа: <https://scholarrock.com/pipeline/scholar-rock-pipeline/>

22. Сайт Всемирной Организации Здравоохранения, раздел «Перечень основных лекарственных средств» [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/selection_medicines/list/ru

23. Сайт Гарвардской медицинской школы, раздел проектов лаборатории доктора Синклара [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.genetics.med.harvard.edu/sinclair/research.php>

24. Сайт института Скриппса, раздел по исследованию сенолитиков [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.scripps.edu/news-and-events/press-room/2015/20150309agingcell.html>

25. Сайт института Солка, раздел «Turning back time: Salk scientists reverse signs of aging. New technique rejuvenated organs and helped animals live longer» от 15 декабря 2016 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.salk.edu/news-release/turning-back-time-salk-scientists-reverse-signs-aging/>

26. Сайт исследовательского фонда SENS, раздел «Engineering new mitochondrial genes to restore mitochondrial function (MitoSENS)» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.sens.org/mitosens/>

27. Сайт компании «Proclara Biosciences», презентация «GAIM fusions are therapeutic candidates for peripheral amyloidosis» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://static1.squarespace.com/static/57904844725e2547f07565ea/t/5ab930941ae6cf640e50a5e1/1522086037551/Proclara-ISA+2018+final%255b2%255d.pdf>

28. Сайт компании «Proclara Biosciences», презентация «Selection of General Amyloid Interaction Motif (GAIM)-Ig-fusions with increased targeting activity for misfolded beta amyloid and tau» [Электронный ресурс]. Режим до-

ступа: https://static1.squarespace.com/static/57904844725e2547f07565ea/t/5a09fb24c83025174d4a2251/1510603558979/SfN2017_SAR_EA_final.pdf

29. Сайт компании «resTORbio» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.restorbio.com>

30. Сайт компании «TURN.bio», разработка технологии «эпигенетическое репрограммирование старения» (ERA) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.turn.bio>

31. Сайт Национального научно - исследовательского онкологического центра Испании, раздел результатов исследования лаборатории доктора Марии Бласко [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.cnio.es/investigacion-e-innovacion/programas-cientificos/programa-de-oncologia-molecular/grupo-de-telomeros-y-telomerasa/>

32. Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю. Стволовые клетки, их свойства, источники получения и роль в регенеративной медицине. Монография // Екатеринбург, 2016.

33. Ястребов А.П., Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю. Об участии стволовых клеток в регуляции регенераторных механизмов при экстремальных повреждениях // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2016. № 1 (56). С. 70-73.

34. Ястребов А.П., Мещанинов В.Н. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. Монография // Екатеринбург, 2005.

35. Aguilar A., García-Muse T. Causes of genome instability // *Annu. Rev. Genet.* 2013. Vol. 4. P.1-32. doi: 10.1146/annurev-genet-111212-133232.

36. Barker D.J., Osmond C. Childhood respiratory infection and adult chronic bronchitis in England and Wales // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1986. Vol. 293. P. 1271–1275. doi: 10.1136/bmj.293.6557.1271

37. Barzilai N., Crandall J.P., Kritchevsky S.B., Espeland M.A. Metformin as a Tool to Target Aging // *Cell Metab.* 2016. Vol. 23. № 6. P.1060-1065. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.011.

38. Blasco M.A., Bobadilla M., Flores J.M., Bosch F. et al. Therapeutic effects of telomerase in mice with pulmonary fibrosis induced by damage to the lungs and short telomeres // *Elife*. 2018. Vol. 7. pii: e31299. doi: 10.7554/eLife.31299.

39. Blasco M.A., Tejera AM, Ayuso E, Bosch F. et al. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer // *EMBO Mol. Med.* 2012. № 8. P.691-704. doi: 10.1002/emmm.201200245.

40. Chahal J., Gómez-Aristizábal A., Shestopaloff K., Bhatt S. et al. Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells in Patients with Osteoarthritis Results in Overall Improvement in Pain and Symptoms and Reduces Synovial Inflammation // *Stem Cells Transl. Med.* 2019. doi: 10.1002/scrm.20118-0183.

41. Chen Y., Hong T., Wang S., Mo J. et al. Epigenetic modification of nucleic acids: from basic studies to medical applications // *Chem. Soc. Rev.* 2017. Vol. 46. № 10. P.2844-2872. doi: 10.1039/c6cs00599c.

42. Chesnokova A.Y., Ekimova I.V., Pastukhov Y.F. Parkinson's disease and aging // *Adv.Gerontol.* 2018. Vol. 31. № 5. .P.668-678.
43. Chiti F., Dobson C.M. Protein misfolding, amyloid formation and human disease: a summary of progress over the last decade // *Annu. Rev. Biochem.* 2017. Vol. 86. P.27-68. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045115.
44. Chunduri N.K., Storchová Z. The diverse consequences of aneuploidy // *Nat. Cell. Biol.* 2019. № 1. P.54-62. doi: 10.1038/s41556-018-0243-8..
45. Conboy I.M., Rando T.A. Heterochronic parabiosis for the study of the effects of aging on stem cells and their niches // *Cell Cycle.* 2012. Vol. 12. № 11. P.2260-2267. doi: 10.4161/cc.20437.
46. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression // *Annu. Rev. Pathol.* 2010. № 5. P.99-118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
47. Currais A., Farrokhi C., Dargusch R., Armando A. et al. Fisetin reduces the impact of aging on behavior and physiology in the rapidly aging SAMP8 mouse // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018. Vol. 73. № 3. P.299-307. doi: 10.1093/gerona/glx104.
48. Dubal D.B., Yokoyama J.S., Zhu L., Broestl L. et al. Life extension factor klotho enhances cognition // *Cell Rep.* 2014. Vol. 7. № 4. P.1065-1076. doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.076.
49. Dubal D.B., Zhu L., Sanchez P.E., Worden K. et al. Life extension factor klotho prevents mortality and enhances cognition in hAPP transgenic mice // *J. Neurosci.* 2015. Vol. 35. № 6. P.2358-2371. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5791-12.2015.
50. Fisher R.A., Krishnan R., Tsubery H., Proschitsky M.Y. et al. A bacteriophage capsid protein provides a General Amyloid Interaction Motif (GAIM) that binds and remodels misfolded protein assemblies // *J. Mol. Biol.* 2014. Vol. 426. № 13. P.2500-2519. doi: 10.1016/j.jmb.2014.04.015.
51. Franceschi C., Garagnani P., Vitale G., Capri M. et al. Inflammaging and 'Garb-aging' // *Trends Endocrinol. Metab.* 2017. № 3. P.199-212. doi: 10.1016/j.tem.2016.09.005.
52. Francheachi C., Garagnani P., Morsiani C., Conte M. et al. The conituum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates // *Frontiers in Med.* 2018. № 6. P.21-23.
53. Freund A., Orjalo A.V., Desprez P.Y., Campisi. J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences // *Trends Mol. Med.* 2010. Vol. 16. №5. P.238-246. doi: 10.1016/j.molmed.2010.03.003.
54. Fulop T., Witkowski J.M., Olivieri F., Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases // *Semin. Immunol.* 2018. Vol. 40. P.17-35. doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003
55. Gal H., Porat Z., Krizhanovsky V.3. A multiparametric assay to evaluate senescent cells // *Methods Mol. Biol.* 2019. Vol. 1896. P.107-117. doi: 10.1007/978-1-4939-8931-7_11.

56. Gao X., Chen H., Schwarzschild M.A., Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease // *Neurology*. 2011. Vol. 76. № 10. P.863-869. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820f2d79.
57. Goldberg J., Currais A., Prior M., Fischer W. et al. The mitochondrial ATP synthase is a shared drug target for aging and dementia // *Aging Cell*. 2018. Vol. 17. № 2. doi: 10.1111/ace1.12715.
58. Golpanian S., DiFede D.L., Khan A., Schulman I.H. et al. Allogeneic human mesenchymal stem cell infusions for aging frailty // *J. Gerontol. A Biol Sci Med Sci*. 2017 Vol. 72. № 11. P. 1505-1512. doi: 10.1093/gerona/glx056.
59. Gonzalez-Rodriguez P.J., Tong W., Xue Q., Li Y. et al. Fetal hypoxia results in programming of aberrant angiotensin II receptor expression patterns and kidney development // *Int. J. Med. Sci*. 2013. Vol. 10. № 5. P.532–538. doi: 10.7150/ijms.5566
60. Hawkins P.T., Stephens L.R. PI3K signalling in inflammation // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. Vol. 1851. № 6. P.882-897. doi: 10.1016/j.bbali.2014.12.006.
61. Hekimi S., Lapointe J., Wen Y. Taking a «good» look at free radicals in the aging process // *Trends Cell Biol*. 2011. Vol. 21. № 10. P.569-76. doi: 10.1016/j.tcb.2011.06.008.
62. Hogg K., Blair J.D., McFadden D.E., Dadelszen P. et al. Early onset pre-eclampsia is associated with altered dna methylation of cortisol-signalling and steroidogenic genes in the placenta // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 5. e62969. doi: 10.1371/journal.pone.0062969
63. Jackson M.P., Hewitt E.W. Cellular proteostasis: degradation of misfolded proteins by lysosomes // *Essays Biochem*. 2016. Vol. 60. № 2. P.173-180.
64. Justice J.N., Ferrucci L., Newman A.B., Aroda V.R. et al. A framework for selection of blood-based biomarkers for geroscience-guided clinical trials: report from the TAME Biomarkers Workgroup // *Geroscience*. 2018. Vol. 40. № 5-6. P.419-436. doi: 10.1007/s11357-018-0042-y.
65. Ke R., Xu Q., Li C., Luo L. et al. Mechanisms of AMPK in the maintenance of ATP balance during energy metabolism // *Cell Biol. Int*. 2018. Vol. 42. № 4. P.384-392. doi: 10.1002/cbin.10915.
66. Kim J., Miller S. Geriatric syndromes: meeting a growing challenge. // *Nurs. Clin. North Am*. 2017. Vol. 52. № 3. ix-x. doi: 10.1016/j.cnur.2017.06.001
67. Kirkland J.L., Navarro D.C., Sano T., Robbins P.D. et al The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs // *Aging Cell*. 2015. Vol. 14. № 4. P.644-658. doi: 10.1111/ace1.12344.
68. Krishnan R., Lulu M., Rockwell-Postel C., Tsubery H. et al. Stability and inter-domain interactions modulate amyloid binding activity of a General Amyloid Interaction Motif.// *J. Mol Biol*. 2019. Vol. 431. № 10. P.1920-1939. doi: 10.1016/j.jmb.2019.03.022.
69. Kritchevsky S, Kirkland J, Lebrasseur N, Tchkonja T. et al. Targeting pro-inflammatory cells in idiopathic pulmonary fibrosis: an open-label pilot study of

dasatinib and quercetin // *Chest*. 2018. Vol. 154. № 4. P.395A-396A

70. Kundakovic M., Jaric I. The epigenetic link between prenatal adverse environments and neurodevelopmental disorders // *Genes (Basel)*. 2017. Vol. 8. № 3. P.104-108. doi: 10.3390/genes8030104

71. Lee J.S., Cellular senescence, aging, and age-related disease: Special issue of *BMB Reports* in 2019 // *BMB Rep*. 2019. Vol. 52. № 1. P.1-2.

72. Lin X., Meaney M.J., Godfrey K.M., Chong Y.S. et al. Developmental pathways to adiposity begin before birth and are influenced by genotype, prenatal environment and epigenome // *BMC Med*. 2017. Vol. 15. № 1. P:123. doi: 10.1186/s12916-017-0800-1

73. Linnane A.W., Marzuki S., Ozawa T., Tanaka M. Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases // *Lancet*. 1989. Vol. 1(8639). P.642-645.

74. Liu A., Guo E., Yang J., Yang Y. et al. Young plasma reverses age-dependent alterations in hepatic function through the restoration of autophagy // *Aging Cell*. 2018. Vol. 17. № 1. doi: 10.1111/ace.12708.

75. Liu J., Wang L., Wang Z., Liu J.P. Roles of telomere biology in cell senescence, replicative and chronological ageing // *Cells*. 2019. Vol. 8. № 1. pii: E54. doi: 10.3390/cells8010054.

76. Long K.K., O'Shea K.M., Khairallah R.J., Howell K. et al. Specific inhibition of myostatin activation is beneficial in mouse models of SMA therapy // *Hum Mol Genet*. 2019. Vol. 28. № 7. P.1076-1089. doi: 10.1093/hmg/ddy382.

77. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. // *Cell*. 2013. Vol. 153. № 6. P.1194-1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

78. Macedo J.C., Vaz S., Logarinho E. Mitotic dysfunction associated with aging hallmarks // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017. Vol. 1002. P. 153-188. doi: 10.1007/978-3-319-57127-0_7.

79. Mannick J. TORC1 inhibition as a potential immunotherapy to reduce infections in the elderly // *Innov. Aging*. 2018. № 2(Suppl 1). P.545-550. doi: 10.1093/geroni/igy023.2011

80. Márquez Loza A., Elias V., Wong C.P., Ho E. et al. Effects of ibuprofen on cognition and NMDA receptor subunit expression across aging // *Neuroscience*. 2017. Vol. 344. P.276-292. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.12.041.

81. Martínez P., Blasco M.A. Heart-breaking telomeres // *Circ. Res*. 2018. Vol. 123. № 7. P.787-802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312202.

82. Mavrogonatou E., Pratsinis H., Papadopoulou A., Karamanos N.K. et al. Extracellular matrix alterations in senescent cells and their significance in tissue homeostasis // *Matrix Biol*. 2019. Vol. 75-76. P.27-42. doi: 10.1016/j.matbio.2017.10.004.

83. Meeker A.K. Cancer telomeres and white crows // *Am. J. Clin. Exp. Urol*. 2018. Vol. 6. № 2. P.93-100.

84. Miller J.D., Schafer M.J., Tchkonja T., Kirkland J.L. et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice // *Aging Cell*. 2016. Vol. 15. № 5. P.973-977. doi: 10.1111/ace.12458.
85. Milman S., Huffman D.M., Barzilai N. The Somatotrophic axis in human aging: framework for the current state of knowledge and future research // *Cell Metab*. 2016. Vol. 23. № 6. P.980-989. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.014.
86. Morgunova G.V., Klebanov A.A. Age-related AMP-activated protein kinase alterations: From cellular energetics to longevity // *Cell Biochem. Funct*. 2019. Vol. 37. № 3. P.169-176. doi: 10.1002/cbf.3384.
87. Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system // *Nat. Immunol*. 2018. Vol. 19. № 1. P.10-19. doi: 10.1038/s41590-017-0006-x.
88. Ocampo A., Reddy P., Martinez-Redondo P., Platero-Luengo A. In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming // *Cell*. 2016. Vol. 167. № 7. P.1719-1733. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.052.
89. O'Connor M.S., Boominathan A., Vanhoozer S., Basisty N. Stable nuclear expression of ATP8 and ATP6 genes rescues a mtDNA Complex V null mutant // *Nucleic. Acids Res*. 2016 Vol. 44. № 19. P.9342-9357.
90. Osafune K., Yamanaka S., Yashiro Y., Osawa M. Induced pluripotent stem cells and their use in human models of disease and development // *Physiol. Rev*. 2019. Vol. 99. № 1. P.79-114. doi: 10.1152/physrev.00039.2017.
91. Parabiosis: reverse aging with young blood? Podcast with Irina and Michal Conboy, on January 20. 2017 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://blog.humanos.me/can-we-reverse-aging-with-young-blood>
92. Patterson A.J., Zhang L. Hypoxia and fetal heart development // *Curr. Mol. Med*. 2010. Vol. 10. № 7. P.653-666.
93. Peshti V., Obolensky A., Nahum L., Kanfi Y. et al. Characterization of physiological defects in adult SIRT6^{-/-} mice // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. № 4. e0176371. doi: 10.1371/journal.pone.0176371.
94. Pirruccello-Straub M., Jackson J., Wawersik S., Webster M.T. et al. Blocking extracellular activation of myostatin as a strategy for treating muscle wasting // *Sci. Rep*. 2018. Vol. 8. № 1. P.2292. doi: 10.1038/s41598-018-20524-9.
95. Prior M., Dargusch R., Ehren J.L., Chiruta C. The neurotrophic compound J147 reverses cognitive impairment in aged Alzheimer's disease mice // *Alzheimers Res. Ther*. 2013. Vol. 5. № 3. P.25-30. doi: 10.1186/alzrt179.
96. Rapoport S.I., Kvetnoi I.M., Il'nitskii A.N., Proshchayev K.I. et al. Neuroimmunoendocrine effects of ethanol in the development of pathology of internal organs // *Klin. Med. (Mosk)*. 2012. Vol. 90. № 3. P.8-12.
97. Rogers J.T., Liu C.C., Zhao N., Wang J. et al. Subacute ibuprofen treatment rescues the synaptic and cognitive deficits in advanced-aged mice // *Neurobiol Aging*. 2017. Vol. 53. P.112-121. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.02.001.
98. Roichman A., Kanfi Y., Glazz R., Naiman S. et al. SIRT6 Overexpression

Improves Various Aspects of Mouse Healthspan // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2017. Vol. 72. № 5. P.603-615. doi: 10.1093/gerona/glw152.

99. Rossi D.J., Bryder D., Seita J., Nussenzweig A. et al. Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age // *Nature*. 2007. Vol. 447. P.725-529.

100. Sarkar T., Quarta M., Mukherjee S., Colville A. et al. Transient non-integrative nuclear reprogramming promotes multifaceted reversal of aging in human cells // [режим доступа] <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/573386v1>

101. Sena L.A., Chandel N.S. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species // *Mol. Cell*. 2012. Vol. 48. № 2. P.158-167. doi: 10.1016/j.molcel.2012.09.025.

102. Sinclair D.A., Steegborn C., Aravind L., Gorbunova V. A conserved NAD⁺ binding pocket that regulates protein-protein interactions during aging // *Science*. 2017. Vol. 355. P.1312-1317. doi: 10.1126/science.aad8242.

103. Soares M.J., Iqbal K., Kozai K. Hypoxia and placental development // *Birth. Defects Res.* 2017. Vol. 109. № 17. P.1309–1329. doi: 10.1002/bdr2.1135

104. Sundarraj K., Raghunath A., Perumal E. A review on the chemotherapeutic potential of fisetin: in vitro evidences // *Biomed Pharmacother.* 2018. Vol. 97. P. 928-940. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.164.

105. Than N.G., Romero R., Tarca A.L., Kekesi K.A. et al. Integrated systems biology approach identifies novel maternal and placental pathways of preeclampsia // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1661-1670. doi: 10.3389/fimmu.2018.01661

106. Thomas I., Gregg B. Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity // *Pediatr. Diabetes*. 2017. Vol. 18. № 1. P.10-16. doi: 10.1111/pedi.12473.

107. Tompkins B.A., DiFede D.L., Khan A., Landin A.M. et al. Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Aging Frailty: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2017. Vol. 72. № 11. P.1513-1522. doi: 10.1093/gerona/glx137

108. Tsyvian P.B., Bashmakova N.V., Kovtun O.P., Makarenko L.V. Maternal and newborn infants amino acid concentrations in obese women born themselves with normal and small for gestational age birth weight // *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2015. Vol. 6. № 4. P.278-284. doi: 10.1017/S2040174415001117

109. Tsyvian P.B., Markova T.V., Mikhailova S.V., Hop W.C. Left ventricular isovolumic relaxation and renin-angiotensin system in the growth restricted fetus // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. Vol. 140. № 1. P.33-37. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.02.005

110. Vassilopoulos A., Pennington J.D., Andresson T., Rees D.M. et al. SIRT3 deacetylates ATP synthase F1 complex proteins in response to nutrient- and exercise-induced stress // *Antioxid. Redox. Signal.* 2014. Vol. 21. № 4. P.551-564. doi: 10.1089/ars.2013.5420.

111. Vijg J., Dong X., Milholland B., Zhang L. Genome instability: a conserved

mechanism of ageing? // *Essays Biochem.* 2017. Vol. 61. № 3. P.305-315. doi: 10.1042/EBC20160082.

112. Vlad S.C., Miller D.R., Kowall N.W., Felson D.T. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease // *Neurology.* 2008. Vol. 70. № 19. P.1672-1677. doi: 10.1212/01.wnl.0000311269.57716.63.

113. Weichhart T. mTOR as regulator of lifespan, aging, and cellular senescence: A mini-review // *Gerontology.* 2018. Vol. 64. № 2. P.127-134. doi: 10.1159/000484629.

114. Yousef H., Conboy M.J., Morgenthaler A., Schlesinger C. et al. Systemic attenuation of the TGF- β pathway by a single drug simultaneously rejuvenates hippocampal neurogenesis and myogenesis in the same old mammal // *Oncotarget.* 2015. Vol. 14. № 6. P.11959-11978.

115. Yousefzadeh M.J., Zhu Y., McGowan S.J., Angelini L. et al. Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan // *E. Bio. Medicine.* 2018. Vol. 36. P.18-28. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.09.015.